WIRKUNG DER PROSTAGLANDINE $F_{2\alpha}$, $F_{1\alpha}$ UND E_2 AUF DEN ELEKTROLYTHAUSHALT UND DAS RENIN – ANGIOTENSIN – ALDOSTERON – SYSTEM BEI NARKOTISIERTEN HUNDEN

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität
zu Bonn

vorgelegt von
PAULETTE DURBACH
aus Luxemburg

Bonn 1976

WIRKUNG DER PROSTAGLANDINE $F_{2\alpha}$, $F_{1\alpha}$ UND E_2 AUF DEN ELEKTROLYTHAUSHALT UND DAS RENIN – ANGIOTENSIN – ALDOSTERON – SYSTEM BEI NARKOTISIERTEN HUNDEN

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität
zu Bonn

vorgelegt von
PAULETTE DURBACH
aus Luxemburg

Bonn 1976

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr.med. C. Werning
2. Gutachter: Prof. Dr.med. K.O. Stumpe

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr.med. F. Krück

Druck: R. Schwarzbold, 5305 Witterschlick b. Bonn

Gedruckt mit der Unterstützung
des Deutschen Akademischen Austauschdienstes

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Meinen lieben Eltern
in dankbarer Erinnerung

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523702_0010

INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung 4

Historisches 4
Nomenklatur und chemische Struktur der Prostaglandine 5
Biosynthese der Prostaglandine 6
Metabolismus und Ausscheidung der Prostaglandine 8
Biologische Effekte der Prostaglandine 9

II. Methodik 14

III. Ergebnisse 18

Prostaglandin $F_{2\alpha}$ 18
Prostaglandin $F_{1\alpha}$ 25
Prostaglandin E_2 33

IV. Diskussion 4o

V. Zusammenfassung 48

VI. Literaturverzeichnis 5o

I. EINLEITUNG

Historisches

Im Jahre 193o beobachteten Kurzrok und Lieb(52) zwei amerikanische Gynäkologen, wie die menschliche Samenflüssigkeit die Kontraktilität der Uterusmuskulatur veränderte. Einige Jahre später bewiesen Goldblatt in England(36)(37) und Von Euler in Schweden(29), daß die menschliche Samenflüssigkeit einen stimulierenden Effekt auf die glatte Darmmuskulatur ausübte. Auch beobachteten sie, daß die Samenflüssigkeit, injiziert in normotone Versuchstiere, einen Blutdruckabfall zur Folge hatte. 1935 wies Von Euler nach,daß sich dieser aktive Faktor in Fettsäuren der Samenflüssigkeit von Mensch und Schaf befand, und da er annahm, daß diese Fette von der Prostatadrüse sekretiert würden, nannte er sie Prostaglandine(3o).

25 Jahre später, im Jahre 196o gelang Bergström und seinen Mitarbeitern im Karolinska Institut in Stockholm die Isolierung und Strukturklärung von 2 Gruppen von Prostaglandinen, PG E und PG F, die sich vor allem dadurch unterschieden,daß die Prostaglandine der Gruppe F keine hypotone Wirkung ausübten(3).
1965 wurde eine neue Gruppe von Prostaglandinen im Nierenmark vom Kaninchen entdeckt.Man nannte sie Medullin = vom Mark abstammend. Es sind die heutigen Prostaglandin A Komponenten.

Seitdem sind die Prostaglandine Gegenstand intensiver Forschungsarbeiten geworden, die zeigen, daß dieses höchstinteressante hormonelle System zu den verschiedensten und stärksten natürlich vorkommenden biologischen Agentien gehört, die jemals entdeckt worden sind.

Nomenklatur und chemische Struktur der Prostaglandine

Die Prostaglandine sind ungesättigte Fettsäuren von 2o C - Atomen, die aus einem Cyklopentanring und zwei aliphatischen Seitenketten bestehen. Man leitet sie ab von einem hypothetischen Basisskelett, der Prostansäure. (s.Abb.1) Bis heute sind 14 natürliche Prostaglandine bekannt:

E_1	E_2	E_3	
$F_{1\alpha}$	$F_{2\alpha}$	$F_{3\alpha}$	
A_1	A_2	19-OH A_1	19-OH A_2
B_1	B_2	19-OH B_1	19-OH B_2

Sie werden in vier Gruppen aufgeteilt: E,F,A und B, je nach der unterschiedlichen chemischen Struktur ihres Cyklopentanringes. (s.Abb.2) In jeder Gruppe finden sich mehrere Variationen,die sich durch den Sättigungsgrad der Seitenketten unterscheiden. Die Komponenten 1 haben eine Doppelbindung in trans Stellung C_{13}- C_{14}, die Komponenten 2 haben zusätzlich eine Doppelbindung in cis Stellung C_5- C_6, und die Komponenten 3 haben außerdem eine Doppelbindung in C_{17}-C_{18}. Die Ziffer,die den Buchstaben begleitet, deutet also auf die Anzahl der Doppelbindungen in den Seitenketten hin, α und β geben die stereoisomere Stellung am Cyklopentanring an.

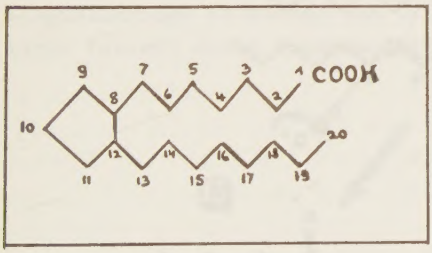

Abb.1 - Struktur der Prostansäure

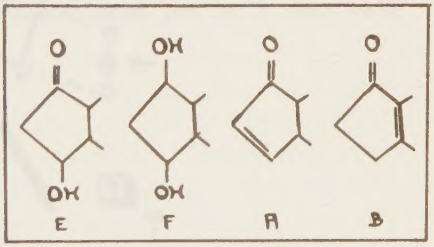

Abb.2 - Struktur des Cyklopentanringes der Prostaglandine E, F,A und B

Biosynthese der Prostaglandine

Van Dorp und Bergström (8)(24) bewiesen,daß die Synthese der Prostaglandine von ungesättigten, essentiellen Fettsäuren ausgeht. So können PG E_1 und $F_{1\alpha}$ aus der Di-homo-γ-Linolensäure synthetisiert werden, die Prostaglandine E_2 und $F_{2\alpha}$ aus der Arachidonsäure.(37) (4o) Diese beiden Vorläufer stammen von der Linolensäure ab,die seit langem zum unentbehrlichen Bestandteil unserer Nahrung geworden ist. Zur Synthese wurde enzymatisches Material aus der Samenblase des Schafes gewonnen. Notwendig war auch molekularer Sauerstoff mit dem Kofaktor Glutathion. Der Mechanismus dieser Biosynthese wurde in einer Arbeit von Samuelsson und Mitarb. formuliert:

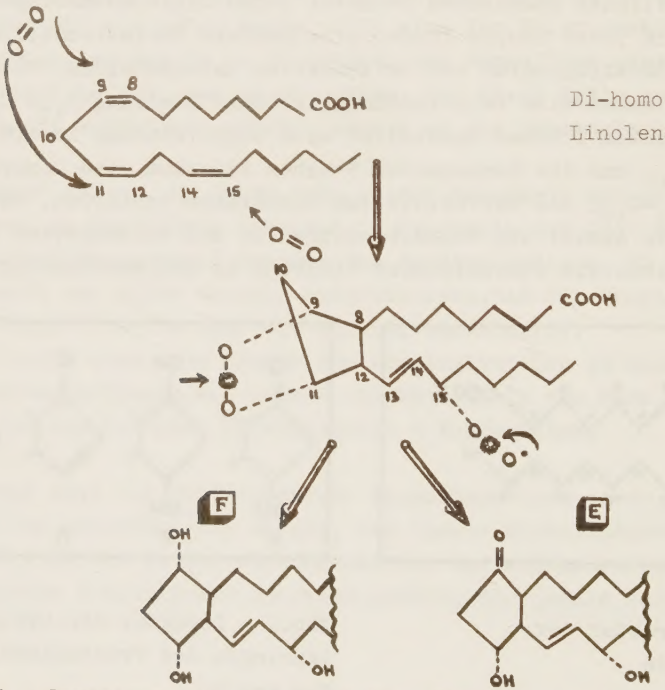

Abb.3 - Oxydation einer essentiellen Fettsäure und ihr Weg zur Prostaglandine.

Der Weg von der ungesättigten Fettsäure bis zur Prostaglandine führt über zwei Oxydationen, die durch freie Sauerstoffmoleküle zustande kommen.

Ein Sauerstoffmolekül bindet sich an die Kohlenstoffe 9 und 11 mit darauffolgender Auflösung der respektiven Doppelbindungen dieser C - Atome. Die C - Atome 8 und 12 ändern nun ihre Valenzen und gehen eine neue Bindung C_8-C_{12} ein. Dies hat eine Schließung des Cyklopentanringes $C_{8-9-10-11-12}$ zur Folge.

Ein zweites Sauerstoffmolekül fixiert sich an das Kohlenstoffatom C_{15} und die Doppelbindung $\Delta 14$ gleitet zurück auf Δ 13. Doch es bleibt nur jenes Sauerstoffatom zurück, das direkt an das C - Atom gebunden ist und zwar in Form eines C_{15} -OH in α -Stellung. Es ist bei allen Prostaglandinen vorhanden.

Anschließend bricht die Sauerstoffbrücke C_9 - C_{11}, und je nach Art dieser Ruptur entstehen entweder: zwei Hydroxyle C_9 und C_{11}, beide in α -Stellung(wir haben die Prostaglandine vom Typ F) oder ein Keton C_9 und ein Hydroxyl C_{11}(das wären die Prostaglandine vom Typ E). Zwischen diesen beiden Formen kann es nie zu einer Umwandlung kommen. Es sind beides Endprodukte. Dagegen entstehen die Prostaglandine vom Typ A und B nie aus einer direkten Cynthese. Ihre Cyklopentanringe entstehen aus Cyklopentanringen von PG E bzw. PG F durch Verlust eines Wassermoleküls.

Metabolismus und Ausscheidung der Prostaglandine

Die Umwandlung der Prostaglandine, die intravenös injiziert wurden, geschieht vor allem in den Lungen, der Leber und den Nieren. In diesen Organen findet man die größte Ansammlung von Radioaktivität nach Infusion von 5,6-^{3}H-PG E_1. Die Metaboliten der PG E Serie aus Lungen und Nierengewebe sind Dihydro-15-keto-derivate. Ihre biologische Aktivität ist sehr schwach. In der Leber werden die Prostaglandine inaktiviert durch mitochondriale Enzyme, die die Seitenketten vom Cyklopentanring abspalten; diese Metaboliten werden dann im Urin ausgeschieden. Drei Tage nach Infusion von markierten Prostaglandinen finden sich 4o% im Urin und 2o% in den Fäkalien wieder. Die fehlenden 4o% sind vielleicht durch ω und β - Oxydation noch weiter abgebaut worden, ein Abbaumechanismus, der allen Fettsäuren eigen ist.

Biologische Effekte der Prostaglandine

Die biologische Aktivität der Prostaglandine ist äußerst vielfältig. Auch kommen sie nicht nur in der Samenblase vor, wie Von Euler (4) vermutete, sondern in einer Vielzahl von Organen, wie Lunge, Thymus, Gehirn, Rückenmark, Niere, Endometrium, Magen-Darmtrakt, Nebennieren, Ovarien, Schilddrüse, Iris. Sie sind auch vorhanden in der Amnionflüssigkeit, im Menstruationsblut und im Liquor cerebrospinalis.(44)

I. Herz- Kreislauf- System

Die Prostaglandine der Gruppe E und A können einen starken vasodilatatorischen Effekt auf die peripheren Arteriolen ausüben,(6) infolgedessen den peripheren Gefäßwiderstand erniedrigen und zu einer Senkung des arteriellen Blutdruckes führen.(5) Die Prostaglandine F, besonders $F_{2\alpha}$, haben dagegen beim Hund und bei der Ratte einen vasopressorischen Effekt,(22) der periphere Gefäßwiderstand ist erhöht, ebenso der venöse Rückfluß, das Schlagvolumen, der rechte Vorhofdruck und der Pulmonalarteriendruck.(28)(54) Der hypotone Effekt der PG E und A soll sowohl von der Dosis wie vom Typ der Prostaglandine abhängen. So veränderte sich der Blutdruck nicht nach niedrigen Infusionsraten von PG A_1 bei Patienten mit essentieller Hypertonie,(5) während renaler Plasmafluß, glomeruläre Filtration, Diurese, Natriurese, und Kaliurese anstiegen; bei höheren Infusionsraten(> 1 µg/kg) sank der Blutdruck ab, wobei die erhöhten Parameter wieder zur Norm zurückkehrten. Der vasodilatatorische Effekt der PG E und A kann weder durch Atropin, Propranolol, noch durch Antihistaminika aufgehoben werden.(58) PG E_1 kann die Permeabilität der Kapillaren steigern, was Armödeme nach Infusion von PG E_1 in die Subclaviaarterie beim Menschen bewiesen.(5)

Beim Menschen führten die Prostaglandine E_1(17), A_1(19), und A_2(43) zu einer Steigerung der Herzfrequenz und des Schlagvolumens. Nach Infusion von PG E_1 in verschiedene Arterien konnte beim Hund eine besonders starke Erhöhung des Blutflusses in den Femoral- und Koro-

nararterien nachgewiesen werden. Die Koronardurchblutung stieg fünfmal höher an als nach Gaben von Nitroglyzerin.(61) PG A_2 und E_2 führten vor allem zu einer deutlichen Steigerung des Blutflusses in den Mesenterial- und Nierenarterien.

2. Respirationstrakt

Cuthbert(21) konnte vor kurzem bei fünf Asthmatikern nach Infusion von PG E_1 eine signifikante Dilatation der Bronchien feststellen. (Dosis 2,5 bis 27,5 µg) Der Effekt dauerte 15 bis 35 min. Die pathophysiologische Rolle der PG E und F auf die Atemfunktion ist nicht bewiesen. Es wäre möglich, daß sie - da in der Lunge vorhanden - eine regulatorische Rolle spielen, sowohl auf den Tonus der Lungengefäße wie der Bronchien.(44) Auch kann es sein, daß bestimmte Bronchialasthmen ursprünglich durch einen Mangel an Prostaglandin E oder eine Störung ihrer lokalen Umwandlung bewirkt wurden.(44)

Die PG $F_{2\alpha}$ bewirken eine Verminderung des alveolären Ventilationsvolumen und eine Bronchokonstriktion. Horton(44) vermutet, daß es beim Bronchospasmus zu einem Überschuß an PG $F_{2\alpha}$ kommt, der vielleicht schon von der Arachidonsäure ausging oder durch Umwandlung von PG E in PG F zustande kam. Man ist z.Z. dabei, die therapeutische Anwendung der PG E zu erforschen.

3. Geschlechtsorgane

Die Prostaglandine $F_{1\alpha}$ und $F_{2\alpha}$ bewirken eine starke Kontraktion der Uterusmuskulatur. Dies war die erstbeschriebene Wirkung von Kurzrok und Lieb im Jahre 193o. Die PG $F_{1\alpha}$, $F_{2\alpha}$ und E_2 sind in hohen Dosen in der Amnionflüssigkeit während der Wehentätigkeit vorhanden.(49) Ihnen ist eine sehr starke Oxytocinwirkung eigen.(15) Sie werden daher heute schon mit Erfolg zur Geburtseinleitung angewendet.(26) Die Uteruskontraktionen und die Dilatation des Muttermundes sind regelmäßig und denen einer spontanen Geburtseinleitung durchaus ähnlich. PG E_2 wird jedoch PG $F_{2\alpha}$ vorgezogen, da sie eine zehnmal geringere Dosis erfordert und keine Nebenwirkungen wie Diarrhoe und

Erbrechen nach sich zieht.(5o) Die Prostaglandine können auch in 9o% der Fälle einen Abort zwischen der 9. und 28. SSW bewirken.(27) Im Menstruationsblut der Frau finden sich PG E_2 und $F_{2\alpha}$. Ihre Synthese wird wahrscheinlich durch die Progesteronwirkung des Gelbkörpers gesteigert; das Menstruationsblut im Anschluß an einen anovulatorischen Zyklus enthält fünfmal weniger Prostaglandine als das Menstruationsblut, das einem Zyklus mit Eisprung folgt.(67) Die Rolle der Prostaglandine bei der primären Dysmenorrhoe wird von manchen Autoren vermutet,(68) von anderen bestritten.(39)

4. Zentrales Nervensystem

An den Synapsen des Zentralnervensystems schreibt man den Prostaglandinen eine Überträgerrolle zu.(44) So konnte die PG E_1 Infusion bei einer nicht narkotisierten Katze einen Zustand der Sedierung, des Stupors bewirken,der bis zur Katatonie führte.(45) Die PG E_1 und $F_{2\alpha}$ erregen die Rückenmarksneuronen; ihre Infusion bewirkt bei der Katze eine Kontraktion des Musculus gastrocnemius(44) Die Prostaglandine sind regelmäßig im Liquor cerebrospinalis vorhanden.

5. Magen- Darmtrakt

Im Magen- Darmtrakt bewirken die Prostaglandine E und F eine Steigerung der Darmmotilität, indem sie die Aktivität der nicht vaskulären, glatten Muskulatur erhöhen.(44)(46) Dieser Effekt wird seit Jahren zur biologischen Dosierung der Prostaglandine angewendet. (2)(4) Der Mechanismus der Diarrhoe, die nach oraler oder intravenöser Gabe von PG E_1 und $F_{2\alpha}$ beobachtet wurde, ist noch nicht geklärt. Man kann sie vielleicht einer schnelleren Darmpassage (59) oder einem Eigeneffekt der Prostaglandine auf die transintestinalen Bewegungen von Wasser und Elektrolyten zuschreiben.(56) Die Prostaglandine E_1 und E_2 hemmen die basale und die stimulierte Magensaftsekretion sowohl beim Hund(47) als auch beim Menschen.(2o)

6. Nieren

Intravenöse Gaben in die Nierenarterien von PG E_1, E_2 oder A_1 führen zu einem Anstieg des renalen Blutflusses mit Umverteilung der Blutmenge vom Nierenmark zur Nierenrinde, sowie zur Erhöhung des Urinvolumens, der Natriumexkretion und der Kaliumexkretion.(78)(79) Die Kalzium- und Magnesiumexkretion wird nach PG A_1 Infusion ebenfalls gesteigert.(33)

Die Natriuresesteigerung soll durch eine Hemmung der proximaltubulären Reabsorption von Natrium verursacht sein.(33)(79) Es wurde vermutet, nach Arbeiten am renalen Tubulus beim Kaninchen (63), daß die prostaglandinbedingte Diuresesteigerung auf eine Hemmung der Adiuretinwirkung zurückzuführen sei. PG E_1 hemmt in vitro die durch Vasopressin stimulierte Aktivität der Adenylzyklase im Nierenmark der Ratte.(1) Beim Hund konnte trotz Hypophysektomie, also Fehlen von Adiuretin, die Wasserelimination durch PG E_1 erhöht werden.(11)

Die Beziehungen zwischen den Prostaglandinen und dem Renin- Angiotensin- Aldosteron System sind noch wenig bekannt. Man hat vermutet daß die Prostaglandine eine Rolle spielen könnten in der lokalen Regulierung der Reninsekretion. Jedoch haben erste Versuche ergeben (73), daß die Infusion von PG E_1 in die Nierenarterie vom Hund keine Veränderung der Reninsekretion bewirkt. Dagegen fanden Werning u. Mitarb. (79) nach Infusion von PG E_1 in die Aorta oberhalb der Nierenarterie eine signifikante Plasma- Reninerhöhung mit ebenfalls signifikanter Natriurese, Kaliurese und Diurese.

7. Metabolische Effekte

In vitro hemmt PG E_1 die Lipolyse im menschlichen (9) und tierischen Fettgewebe (4) und zwar sowohl die spontane,(4) wie die durch Katecholamine, ACTH und TSH(4)(31) induzierte. Dagegen üben die PG F und A nur eine geringe oder gar keine Wirkung auf die Lipolyse aus. Man vermutet,daß PG E_1 eine kompetitive Hemmung auf die verschie-

denen lipolytischen Hormone über die Vermittlerrolle des Adenylzyklasesystems ausübt. Diese These würde unterstützt werden durch die Ergebnisse, daß PG E_1 den stimulierenden Effekt der Katecholamine auf das zyklische AMP aufhebt;(32) Jedoch stimmt sie nicht überein mit der Beobachtung, daß in Anwesenheit von PG E_1 die Konzentration des zyklischen AMP ansteigt.(13)

PG E_1 stimuliert in vitro die Progesteronbildung(71), es stimuliert den fördernden Effekt von ACTH auf die Steroidgenese in den Nebennieren der Ratte.(57)

II. METHODIK

Die Versuche wurden durchgeführt an 14 männlichen und fünf weiblichen Hunden,die im Durchschnitt 12 - 17 kg wogen. Bei je 6 Hunden injizierten wir Prostaglandine $F_{1\alpha}$ und E_2, bei 7 Hunden Prostaglandin $F_{2\alpha}$.

Die Narkose wurde eingeleitet mit 5 - 1o ml Pentobarbital und nach Bedarf mit 1o - 2o% der Initialdosis weitergeführt. Wir lagerten das Tier, legten einen Intratrachealtubus und einen Blasenkatheter und präparierten die Vasa femorales beiderseits frei.

Ein Polyäthylentubus wurde in die linke Femoralarterie eingeführt und bis zur Bauchaorta weitergeschoben, bis die Katheterspitze ca. 2 cm oberhalb des Abganges der Nierenarterien lag. Er diente zur Infusion der Prostaglandine.

Ein zweiter Polyäthylentubus wurde in die linke Femoralvene geschoben, so daß die Spitze vor dem rechten Vorhof lag. Aus diesem Katheter wurde venöses Blut entnommen zur Bestimmung der folgenden Parameter: Plasma- Reninaktivität, Aldosteron, Cortisol, die Serumelektrolyte Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium.

Ein kurzer Katheter, an ein Statham Element eines Elektromanometers angeschlossen, wurde in die rechte Arteria femoralis eingeführt, und diente der kontinuierlichen Messung von arteriellem Mitteldruck, Blutdruckamplitude und Herzfrequenz.

In die rechte Femoralisvene schoben wir einen kurzen Katheter zur Substitution der entnommenen Blutmenge mit Makrodex. Anschließend wurde dem Tier eine einstündige Ruhepause zugestanden, währenddessen es sich in konstanter Diurese befand. Der Urin wurde gesammelt und vor Infusionsbeginn wurden Urinmenge(Flow) und Urinelektrolyte Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium bestimmt. Gleichzeitig wurden Blutproben zur Messung von Cortisol und Serumelektrolyten ent-

nommen. Das Blut zur Bestimmung von Aldosteron und Plasma- Renin-Aktivität ließen wir auf eine o,4 ml 5% EDTA- Lösung im Eisbad tropfen. Arterieller Mittledruck, Blutdruckamplitude und Herzfrequenz wurden mit dem Elektromanometer gemessen.

Die Prostaglandine sind mit einer Harwardpumpe 3o Minuten lang infundiert worden, in einer Dosis von 4 µg/kg/min für PG $F_{1\alpha}$ und $F_{2\alpha}$ und von 1µ g/kg/min für PG E_2. Nach Ablauf der Injektionsphase(bei 3o min.) und eine Stunde nach Beendigung der Prostaglandin Infusion(bei 9o min.) wurden nochmals die gleichen Parameter bestimmt.

Wir haben Natrium, Kalium und Calcium im Serum und im Urin mit dem Flammenphotometer gemessen. Magnesium ist nach der Methode von Mann und Yoe(59) im Spektralphotometer bestimmt worden. Die Plasma-Reninaktivität wurde gemessen mit dem Radioimmunoassay nach Haber u. Mitarb.(3-) Das Cortisol wurde bestimmt mit der Eiweißbindungsmethode nach Murphy u. Mitarb.(6o) Plasma- Aldosteron wurde mittels eines Radioimmunoassays nach Vetter et al.(75)(76)(77) ausgewertet. Die statistische Analyse war basiert auf den Wilcoxon Test.

Radioimmunoassay Plasma- Renin

nach Haber u. Mitarb.

Das Blut wird auf eine 5% EDTA- Lösung im Eisbad aufgefüllt und bei $o^{o}C$ zentrifugiert. 1 ml Plasma, das 2,6 mM EDTA, 1,6 mM Dimercaptol und 3,4 mM 8- Hydroxyquinolin enthält, wird bei $37^{o}C$ 3 Stunden lang inkubiert. Während dieser Inkubationszeit wird auf Grund der Reninaktivität das Angiotensin I gebildet, dessen Umwandlung in Angiotensin II durch die drei metallbindenden Reagentien im Plasma verhindert wird.

Die Angiotensinmenge wird durch Radioimmunoassay gemessen. Da Angiotensin als Oktapeptid nur sehr geringe antigene Eigenschaften besitzt, wird seine Antigenität durch Kopplung an Polymere von Angiotensin I und Poly-L-Lysin potenziert.

Die radioaktive Markierung des Angiotensins erfolgt nach der Methode von Hunter u. Grunwood,wobei die Aminosäure Tyrosin mit Jod 125 markiert wird. Die Isolierung des markierten Angiotensins geschieht durch Hochspannungs- Papierelektrophorese.

Die Plasma- Reninaktivität wird in Nanogramm Angiotensin I pro ml Plasma pro 3 Stunden Inkubationsdauer(ng/ml/3 Std.) angegeben.

Radioimmunoassay Aldosteron

nach Vetter u. Mitarb.

1 ml Plasma wird mit Methylenchlorid extrahiert und die Aldosteron Konzentration in diesen Extrakten durch Radioimmunoassay bestimmt.

Abb.4. - Radioimmunoassay für Aldosteron

III. ERGEBNISSE

Prostaglandin $F_{2\alpha}$

Blutdruck

Vor Infusion mit PG $F_{2\alpha}$ zeigten die 7 Hunde einen mittleren Blutdruck von 78,8 mm Hg, der 3o min. nach Infusion von PG $F_{2\alpha}$ auf 83 mm Hg anstieg. 9o min. nach Infusion von $F_{2\alpha}$ hatte der mittlere Blutdruck seinen Initialwert fast wieder erreicht(79 mm Hg). Bei einem VT(Versuchstier) fand sich ein starker Blutdruckabfall von 112 mm Hg auf 98 mm Hg, 3o min. nach PG Infusion, während bei einem anderen VT der Blutdruck konstant blieb.(s.Abb.5)

Renin

3o min. nach Infusion mit PG $F_{2\alpha}$ stieg die mittlere Plasma- Reninaktivität von 61,4 ng/ml/3 Std. auf 1o1,7 ng/ml/3 Std. um nach 9o min. auf 79,4 ng/ml/3 Std. abzufallen. Einer der Hunde zeigte einen Reninabfall von 5o ng/ml/3 Std. auf 45 ng/ml/3 Std. bei einem gleichzeitigen Blutdruckabfall von 112 mm Hg auf 98 mm Hg und einem exzessiven Aldosteron- und Cortisonanstieg. Ein VT zeigte einen Reninabfall von 135 ng/ml/3 Std. auf 1oo ng/ml/3 Std. Bei 5 von 7 VT ist das Plasma- Renin von 0 auf 30 markant angestiegen.(s.Abb.5)

Aldosteron

Alle sieben Hunde zeigten einen statistisch signifikanten Aldosteronanstieg($p<o,o1$) 3o min. nach Infusion von PG $F_{2\alpha}$. Die mittlere Aldosteronkonzentration im Blut stieg von 241,7 pg/ml auf 599 pg/ml. 9o min. nach $F_{2\alpha}$ Infusion fiel die Aldosteronkonzentration auf 342 pg/ml ab.(s.Abb.5)

Cortisol

Vier von sieben VT zeigten 3o min. nach Infusion mit PG $F_{2\alpha}$ einen deutlichen Cortisolanstieg. Bei 3 VT jedoch konnte man einen Abfall der Cortisol Konzentration feststellen, die auch nach 9o min. noch weiter absank. Ein VT zeigte einen Cortisolanstieg von 3o µg/1oo ml auf 112 µg/1oo ml bei extrem hohem Aldosteronanstieg von 28o pg/ml auf 2o8o pg/ml und gleichzeitigem Blutdruck- und Reninabfall. Die mittlere Cortisol Konzentration stieg 3o min. nach PG $F_{2\alpha}$ Infusion von 22,94 µg/1oo ml auf 35,9 µg/1oo ml und fiel nach 9o min. auf 25,5 µg/1oo ml zurück.(s.Abb.5)

Elektrolyte im Serum(s.Abb.6)

Natrium

Die mittlere Natrium Konzentration im Serum steigt 3o min. nach PG $F_{2\alpha}$ Infusion von 135,5 mval/l auf 145 mval/l um nach 9o min. unterhalb des Initialwertes wieder abzufallen. Drei von sieben Hunden zeigen einen Abfall der Natrium Konzentration von o auf 3o. Dabei findet man bei einem VT einen Natriumabfall bei gleichzeitigem Renin- und Blutdruckabfall. Bei dem zweiten VT zeigt sich ein deutlicher Reninabfall bei erhöhtem Blutdruck. Bei dem dritten VT ist die Plasma- Reninaktivität erhöht und der Blutdruck unverändert.

Kalium

Die Konzentration von Kalium im Serum ist bei sechs von sieben VT wenig verringert. Die mittlere K^+- Konzentration fällt von 3,82 mval/l auf 3,56 mval/l 3o min. nach Infusion mit PG $F_{2\alpha}$, um nach 9o min. auf 3,66 mval/l anzusteigen. Ein Hund zeigt einen deutlichen Kaliumkonzentrationsanstieg.

Calcium

Die mittlere Calciumkonzentration im Serum fällt von 4,61 mval/l auf 4,34 mval/l 3o min. nach $F_{2\alpha}$ Infusion. Man findet bei 2 VT einen leichten Anstieg von o auf 3o min.

Magnesium

Bei fünf von sieben VT ist die Magnesium Konzentration im Serum 3o min. nach PG $F_{2\alpha}$ Infusion erniedrigt. Zwei VT zeigen eine geringe Erhöhung. Die mittlere Magnesium Konzentration fällt nur wenig, und zwar von 1,29 mval/l auf 1,19 mval/l, um bei 9o min. über den Initialwert hinaus anzusteigen.

Elektrolyte im Urin (s.Abb.7)

Natrium

Die Natriurese steigt bei 3 von 7 VT 3o min. nach PG Infusion deutlich an. Bei einem dieser VT findet man einen Natriumanstieg bei gleichzeitigem Renin- und Blutdruckabfall. Das zweite VT zeigt einen starken Reninabfall bei erhöhtem Blutdruck. Bei dem dritten VT ist sowohl die Plasma- Reninaktivität als auch der Blutdruck erhöht. Die mittlere Exkretionsrate von Natrium zeigt einen Initialwert von 21 mval/min. der auch 3o min. nach PG $F_{2\alpha}$ Infusion konstant bleibt.

Kalium

Man findet bei 4 VT eine Kaliuresesteigerung 3o min. nach $F_{2\alpha}$ Infusion, bei 3 VT fällt die Kalium Konzentration im Urin ab. Die mittlere Exkretionsrate von Kalium fällt 3o min. nach PG Infusion von 55,37 mval/min auf 36,8o mval/min, um nach 9o min. weiter konstant bis auf 18 mval/min abzufallen.

Calcium

Die Calciurese ist bei 5 von 7 VT deutlich erhöht nach PG Infusion. Die mittlere Exkretionsrate von Calcium fällt 3o min. nach PG $F_{2\alpha}$ von 1,22 mval/min auf 1,2o mval/min, und nach 9o min. weiter bis auf o,47 mval/min.

Magnesium

Die mittlere Magnesium Konzentration im Urin steigt 3o min. nach Infusion von PG $F_{2\alpha}$ von 5,39 mval/min auf 6,72 mval/min. Vier von sieben Hunden zeigen eine markante Erhöhung der Magnesium Konzentration von o auf 3o min.

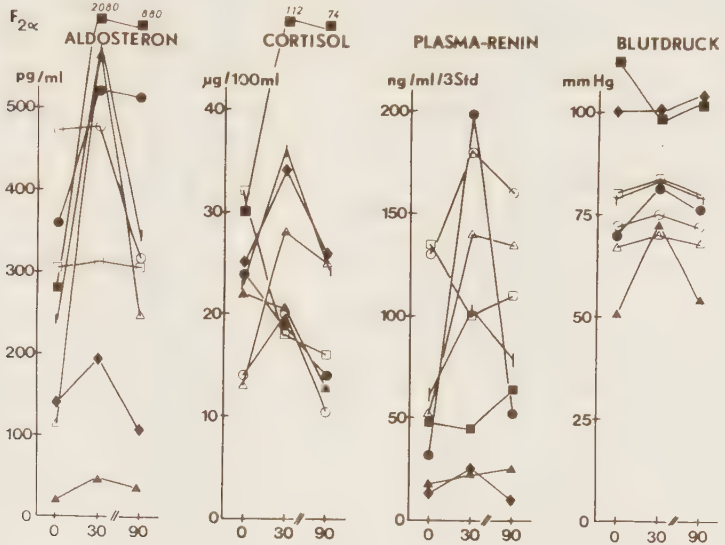

Abb.5 - Aldosteron, Cortisol, Plasma Renin und Blutdruck vor und nach Infusion von PG $F_{2\alpha}$ (Einzelwerte)

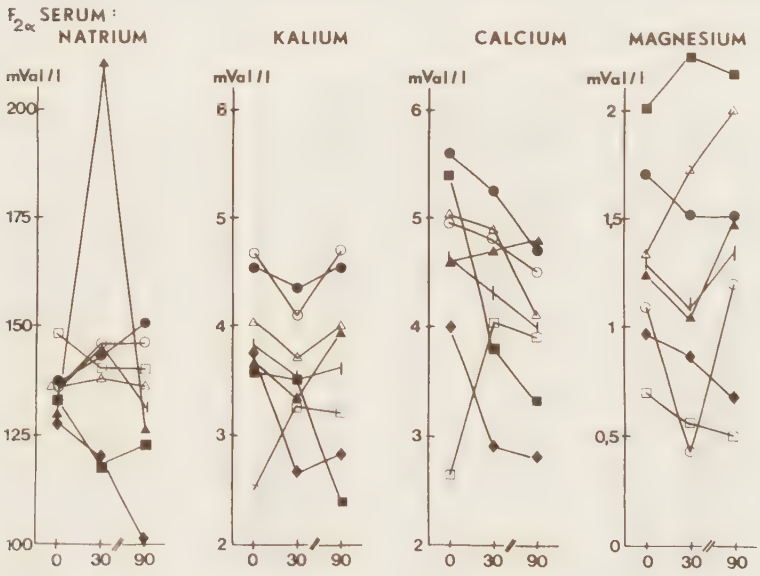

Abb.6 - Serumelektrolyte: Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium vor und nach Infusion von PG $F_{2\alpha}$ (Einzelwerte)

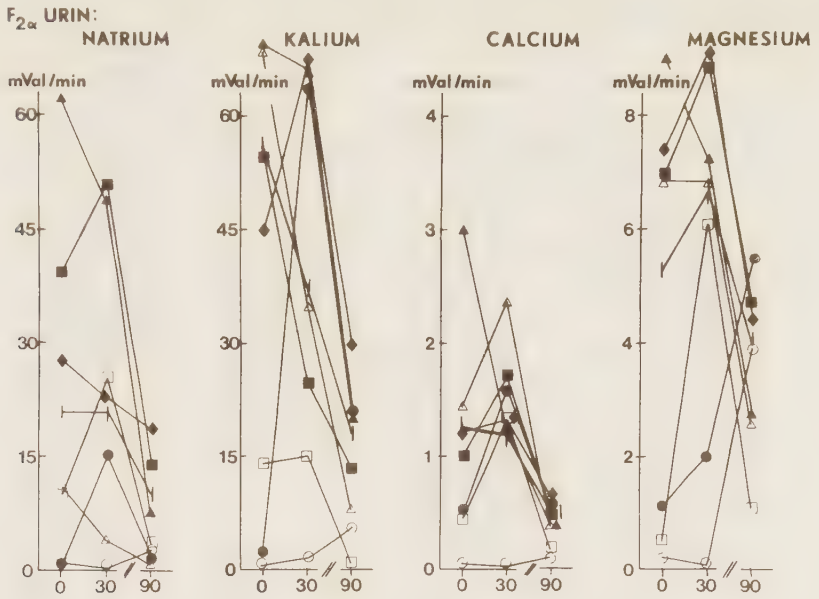

Abb.7 - Urinelektrolyte: Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium vor und nach Infusion von PG $F_{2\alpha}$ (Einzelwerte)

Prostaglandin $F_{1\alpha}$

Blutdruck

Vor Infusion mit PG $F_{1\alpha}$ zeigten die VT einen mittleren arteriellen Blutdruck von 87 mm Hg, der 3o min. nach Infusion mit PG $F_{1\alpha}$ auf 81 mm Hg abfiel. 9o min. nach PG Infusion hatte der mittlere Blutdruck seinen Initialwert wieder erreicht. Fünf von sechs Hunden zeigten diesen Blutdruckabfall. Dabei fand sich bei einem VT 9o min. nach PG Infusion ein markanter Anstieg des arteriellen Blutdruckes bis 12 mm Hg über den Initialwert hinaus nach vorangegangenem Blutdruckabfall von o auf 3o min. Bei einem VT blieb der arterielle Blutdruck von o auf 3o min. unverändert, um dann bei 9o min. um 5 mm Hg anzusteigen, und zwar von 97 mm Hg auf 1o2 mm Hg. Es fand sich bei diesem VT ein gleichzeitiger Reninabfall von 58 ng/ml/3 Std. auf 46 ng/ml/3 Std.(s.Abb.8)

Renin

Bei 4 Hunden fand sich ein hoher Plasma- Reninanstieg 3o min. nach Infusion mit PG $F_{1\alpha}$. 9o min. nach Infusion mit PG $F_{1\alpha}$ zeigten zwei VT einen Abfall der Plasma- Reninaktivität; bei einem VT stieg die Plasma- Reninaktivität um das Doppelte des 3o iger Wertes an; bei einem VT blieb sie nach 9o min. konstant. Zwei Hunde dagegen zeigten einen leichten Plasma- Reninabfall 3o min. nach Infusion mit PG $F_{1\alpha}$,der erst bei 9o min. sein Maximum erreichte. Die mittlere Plasma- Renin Konzentration stieg 3o min. nach PG Infusion von 46,2 ng/ml/3 Std. auf 85 ng/ml/3 Std. um nach 9o min. auf 63 ng/ml /3 Std. wieder abzufallen.(s.Abb.8)

Aldosteron

3o min. nach Infusion mit PG $F_{1\alpha}$ zeigten 3 VT eine deutliche Erhöhung der Aldosteron Konzentration. 9o min. nach PG Infusion stieg die Aldosteron Konzentration bei einem VT weiter konstant an, bei

zwei VT fiel sie bis weit unter den Initialwert ab. 3 Hunde zeigten einen markanten Aldosteronabfall 3o min. nach PG Infusion. 9o min. nach PG Infusion stieg die Aldosteron Konzentration bei einem VT deutlich wieder an, bei einem zweiten VT war sie bis weit über den Initialwert hinaus erhöht und bedeutet so eine Aldosteronsteigerung von o auf 9o min. nach PG Infusion. Bei einem dritten VT fiel sie weiter konstant ab. Die mittlere Aldosteron Konzentration fiel 3o min. nach Infusion mit PG $F_{1\alpha}$ von 421 pg/ml auf 317 pg/ml um nach 9o min. weiter auf 256 pg/ml abzufallen.(s.Abb.8)

Cortisol

Die Cortisolkonzentration fällt 3o min. nach Infusion mit PG $F_{1\alpha}$ von 3o,4 µg/1oo ml auf 28,4 µg/1oo ml und nähert sich bei 9o min. wieder ihrem Initialwert. Vier von sechs VT zeigen einen leichten Anstieg der Cortisol Konzentration von o auf 3o min.; bei 3 VT fällt die Cortisol Konzentration nach 9o min. deutlich wieder ab, bei einem VT steigt sie weiter konstant an. Dagegen fand sich bei 2 von 6 VT ein Abfall der Cortisol Konzentration von o auf 3o min., die nach 9o min. bei einem VT weiter abfiel, bei dem anderen aber über den Ausgangswert hinaus um 17 µg/1oo ml anstieg.(s.Abb.8)

Elektrolyte im Serum(s.Abb.9)

Natrium

Alle 6 Hunde zeigten 3o min. nach Infusion mit PG $F_{1\alpha}$ eine Erhöhung der Natrium Konzentration im Serum von 128,7 mval/l auf 146 mval/l. Dieser Konzentrationsanstieg war statistisch signifikant($p= o,1$). 9o min. nach PG Infusion fiel die Natrium Konzentration bei 2 VT wieder ab, bei 2 weiteren VT sank sie bis weit unter den Initialwert ab, was eine Natrium Konzentrationserhöhung von o auf 9o min. bedeutet. Bei 2 VT dagegen stieg sie weiter konstant an bis über den Initialwert hinaus.

Kalium

Die Konzentration von Kalium im Serum war bei 3 VT 3o min. nach PG Infusion deutlich erhöht. Bei 2 dieser VT fiel die Kalium Konzentration nach 9o min. wieder ab, bei einem VT stieg sie weiter konstant an. Drei Hunde zeigten einen geringen Kalium Konzentrationsabfall von o auf 3o min. Bei zwei VT fand sich ein weiterer Abfall der Kalium Konzentration 9o min. nach PG $F_{1\alpha}$ Infusion, bei einem VT stieg die Kalium Konzentration auf fast das Doppelte des Initialwertes ab.

Calcium

Bei drei VT fiel die Konzentration von Calcium im Serum von o auf 3o min. leicht ab. 9o min. nach Infusion mit PG $F_{1\alpha}$ stieg sie bei zwei VT langsam wieder an; bei einem VT fiel sie weiter konstant ab. Bei drei weiteren VT fand sich eine markant erhöhte Calcium Konzentration von o auf 3o min., die nach 9o min. wieder abfiel.

Magnesium

3o min. nach Infusion mit PG $F_{1\alpha}$ fand man bei 4 Hunden ein deutlicher Abfall der Magnesium Konzentration im Serum. 9o min. nach PG Infusion stieg die Magnesium Konzentration bei drei dieser VT bis weit über den Ausgangswert hinaus an; bei einem VT näherte sie sich nur dem Initialwert. Zwei Hunde zeigten eine Erhöhung der Magnesium Konzentration 3o min. nach PG Infusion. 9o min. nach der Infusion fiel die Magnesium Konzentration bei einem VT langsam wieder ab, beim andern stieg sie weiter konstant an.

Elektrolyte im Urin (s.Abb.1o)

Natrium

Die mittlere Natrium Konzentration im Urin steigt 3o min. nach Infusion mit PG $F_{1\alpha}$ von 9,2o mval/min auf 15,3o mval/min. 9o min. nach PG Infusion fällt die Natriurese bis unter den Initialwert wieder ab. 5 von 6 VT zeigen eine deutliche Natrium Konzentrationssteigerung von o auf 3o min.

Kalium

Die Kalium Konzentration im Urin ist 3o min. nach Infusion von PG $F_{1\alpha}$ bei fünf Hunden deutlich erhöht. 9o min. nach Infusion von PG $F_{1\alpha}$ fällt die Kalium Konzentration bei 4 VT bis unter den Ausgangswert, bei einem VT fällt sie nur um o,44 mval/min ab. Die mittlere Kaliurese steigt von 19,55 mval/min auf 28,9o mval/min 3o min. nach Infusion von PG $F_{1\alpha}$.

Calcium

Bei 5 von 6 VT findet sich 3o min. nach PG Infusion ein geringer Anstieg der Calcium Konzentration im Urin, die 9o min. nach PG Infusion bei vier von diesen VT bis weit unter den Ausgangswert wieder abfällt; bei einem VT steigt sie weiter Konstant an. 1 von 6 VT zeigt einen Abfall der Calcium Konzentration von o,93 mval/min auf o,69 mval/min 3o min. nach PG Infusion. Die mittlere Calciurese steigt 3o min. nach Infusion von PG $F_{1\alpha}$ von o,78 mval/min auf 1,1o mval/min, um nach 9o min. bis unter den Ausgangswert zurückzufallen.

Magnesium

Auch die Magnesium Konzentration im Urin steigt bei 5 von 6 VT 3o min. nach Infusion von PG $F_{1\alpha}$ deutlich an. Ein VT zeigt einen Konzentrationsabfall nach PG Infusion von o,6o mval/min auf o,47 mval/min; die Magnesium Konzentration steigt jedoch 9o min. nach Infusion von PG $F_{1\alpha}$ auf 2,64 mval/min an. Die mittlere Konzentration von Magnesium im Urin steigt von 2,99 mval/min auf 5,27 mval/min 3o min. nach PG Infusion, um nach 9o min. bis auf 3,99 mval/min. wieder abzufallen.

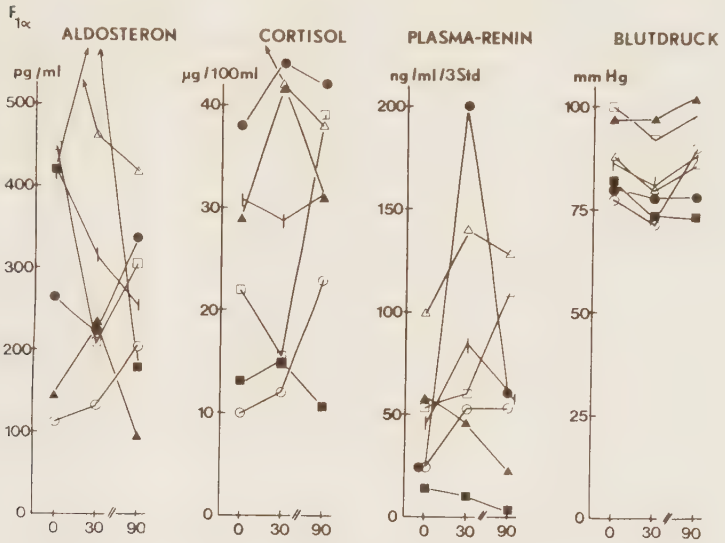

Abb.8. - Aldosteron, Cortisol, Plasma Renin und Blutdruck vor und nach Infusion von PG $F_{1\alpha}$ (Einzelwerte)

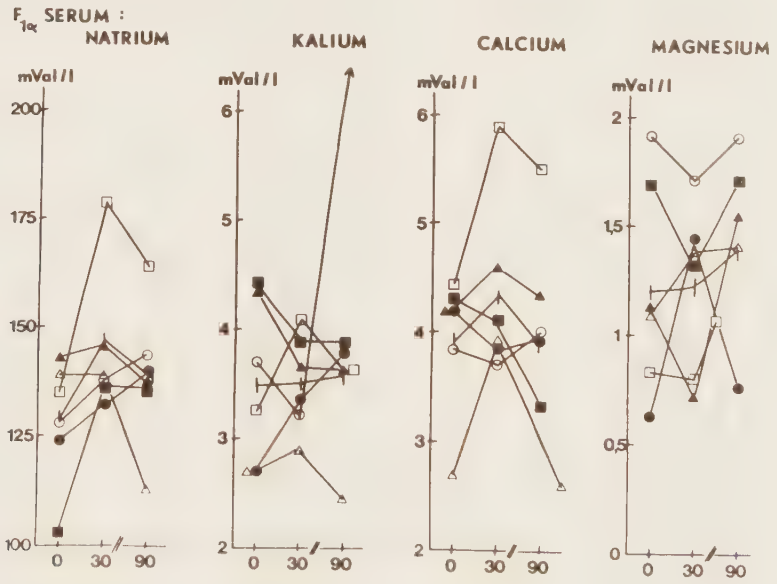

Abb.9 - Serumelektrolyte: Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium vor und nach Infusion von PG $F_{1\alpha}$ (Einzelwerte)

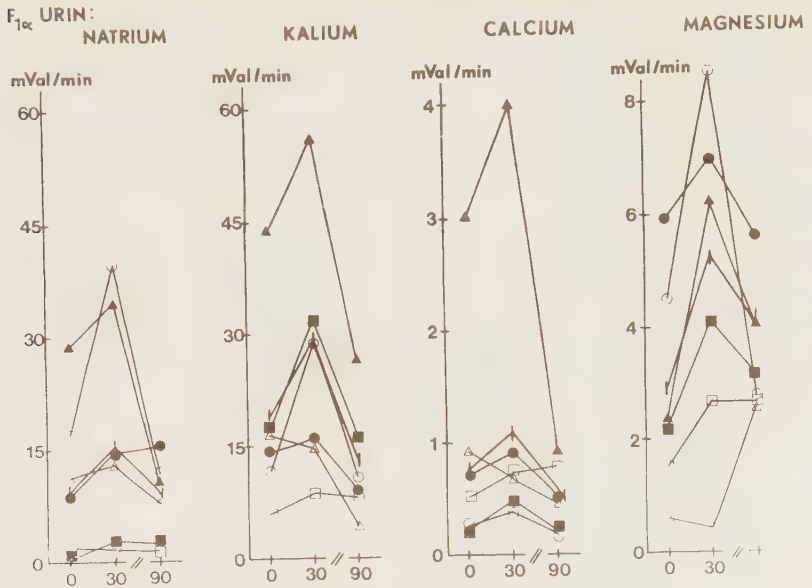

Abb.1o - Urinelektrolyte: Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium vor und nach Infusion von PG $F_{1\alpha}$ (Einzelwerte)

Prostaglandin E_2

Blutdruck

Der mittlere arterielle Blutdruck fiel bei allen 6 Hunden um 23 mm Hg 3o min. nach Infusion mit PG E_2, und zwar von 88 mm Hg auf 65 mm Hg. Dieser Blutdruckabfall war statistisch hoch signifikant ($p<o,o1$). 9o min. nach PG Infusion stieg der mittlere arterielle Blutdruck wieder bis auf 8o mm Hg.(s.Abb.11)

Renin

Bei 5 von 6 VT stieg die Plasma- Reninaktivität 3o min. nach PG Infusion um fast das Dreifache an. Die Hunde zeigten einen Initialwert von 46,6 ng/ml/3 Std., der 3o min. nach Infusion mit E_2 auf 126,3 ng/ml/3 Std. anstieg. Der Anstieg war jedoch nicht signifikant 9o min. nach PG Infusion fiel das Plasma- Renin auf 59,3 ng/ml/3 Std. ab. Bei einem VT fand man einen Plasma- Renin Abfall von 6o ng/ml/3 Std. auf 46 ng/ml/3 Std. 3o min. nach Infusion von PG E_2, das auch nach 9o min. noch weiter bis auf 27,2 ng/ml/3 Std. abfiel. (s.Abb.11)

Aldosteron

Die Aldosteron Konzentration ist 3o min. nach PG Infusion bei 4 VT markant erhöht. 9o min. nach Infusion mit PG E_2 zeigt sich bei zwei dieser VT ein deutlicher Aldosteron Abfall bis weit unter den Initialwert. Bei einem VT weicht die Aldosteron Konzentration nur um ein weniges vom 3o iger Wert ab; bei einem vierten VT steigt das Aldosteron weiter konstant an. Ein VT zeigt einen geringen Aldosteabfall von o auf 3o min., um bei 9o min. wieder leicht anzusteigen.Bei einem VT bleibt die Aldosteron Konzentration bei 3o min. und bei 9o min. nach PG Infusion unverändert.(s.Abb.11)

Cortisol

3o min. nach Infusion von PG E_2 zeigten 4 VT einen deutlichen Cortisolabfall. 9o min. nach PG Infusion fiel die Cortisol Konzentration bei 3 dieser VT noch weiter ab. Ein VT zeigte bei 9o min. einen Cortisolanstieg, der sich dem Initialwert näherte. Bei 2 von 6 VT fand man einen leichten Anstieg der Cortisol Konzentration von o auf 3o min., die bis auf 9o min. weiter konstant anstieg.(s.Abb.11)

Elektrolyte im Serum (s.Abb.12)

Natrium

Die Natrium Konzentration im Serum fällt bei vier VT von o auf 3o min. leicht ab. Ein VT zeigt eine deutliche Natrium Konzentrationserhöhung 3o min. nach Infusion mit PG E_2, und zwar von 123 mval/l auf 163 mval/l bei einem gleichzeitigen Reninabfall. Bei einem VT ist die Natrium Konzentration nach Infusion mit PG E_2 nur leicht erhöht.

Kalium

Die mittlere Kalium Konzentration im Serum ist nach PG E_2 Infusion nur wenig verändert. Drei VT zeigen eine leichte Steigerung der Kalium Konzentration, 2 VT einen geringen Kalium Konzentrationsabfall. Bei einem VT bleibt die Kalium Konzentration 3o min. nach PG E_2 Infusion unverändert, steigt aber bei 9o min. von 4,o mval/l auf 4,5 mval/l an.

Calcium

Die mittlere Calcium Konzentration im Serum zeigte vor Infusion mit PG E_2 einen Initialwert von 4,71 mval/l, der 3o min. nach der Infusion auf 4,51 mval/l abfiel, um bei 9o min. über den Initialwert hinaus auf 4,82 mval/l anzusteigen.

Magnesium

Bei vier von sechs VT fiel die Magnesium Konzentration im Serum 3o min. nach Infusion mit PG E_2 deutlich ab, um sich nach 9o min. ihrem Ausgangswert wieder zu nähern. Zwei VT zeigten einen leichten Anstieg der Magnesium Konzentration von o auf 3o min. Die mittlere Magnesium Konzentration fiel 3o min. nach PG Infusion von 1,46 mval/l auf 1,26 mval/l und stieg 9o min. nach PG Infusion auf 1,31 mval/l an.

Elektrolyte im Urin (s.Abb.13)

Natrium

Drei VT zeigen einen markanten Natrium Konzentrationsabfall 3o min. nach Infusion von PG E_2, der nach 9o min. weiter konstant bleibt. Bei drei weiteren VT findet man einen deutlichen Anstieg der Natrium Konzentration von O auf 30 min. Die mittlere Natrium Konzentration im Urin fällt 3o min. nach PG Infusion von 44 mval/min auf 18,9o mval/min ab; sie fällt weiter konstant ab, bis sie bei 9o min. einen Wert von 4,95 mval/min erreicht hat.

Kalium

Die mittlere Kaliurese fällt 3o min. nach PG Infusion von 48 mval/min. auf 27,3o mval/min, um 9o min. nach PG Infusion auf 9,45 mval/min abzufallen. Drei von sechs VT zeigen einen deutlichen Anstieg der Kalium Konzentration im Urin 3o min. nach Infusion von PG E_2.

Calcium

Die mittlere Calcium Konzentration im Urin zeigt vor der Infusion von PG E_2 einen Initialwert von 1,4o mval/min, der 3o min. nach Infusion von PG E_2 bis auf die Hälfte abfällt, und zwar bis auf o,78 mval/min. 9o min. nach der Infusion fiel die Calcium Konzen-

tration im Urin weiter konstant ab bis auf o,26 mval/min.

Magnesium

Bei drei von sechs VT findet man eine erhöhte Magnesium Konzentration im Urin 3o min. nach PG Infusion, die bei einem VT 9o min. nach Infusion weiter ansteigt. 3 VT zeigen eine deutlich verminderte Magnesiurese von o auf 3o min. Auch die mittlere Magnesium Konzentration im Urin fällt 3o min. nach PG E_2 Infusion bis auf die Hälfte ihres Initialwertes ab, und zwar von 6,52 mval/min bis auf 3,46 mval/min.

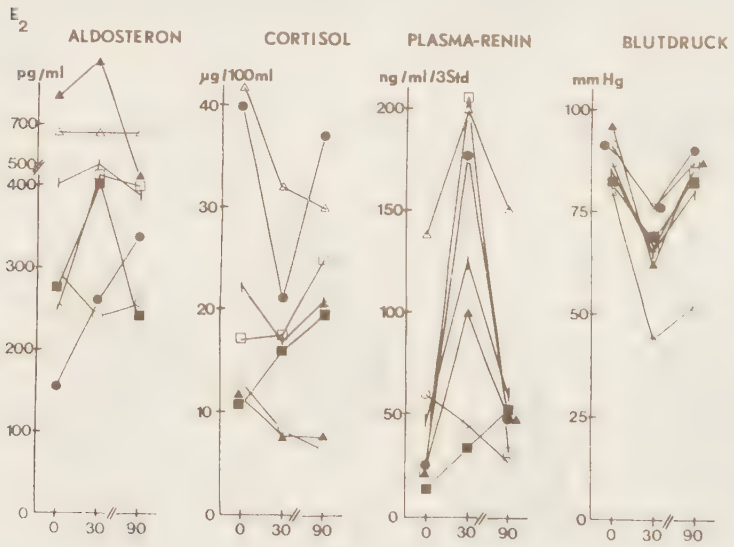

Abb.11 - Aldosteron, Cortisol, Plasma- Renin und Blutdruck vor und nach Infusion von PG E_2 (Einzelwerte)

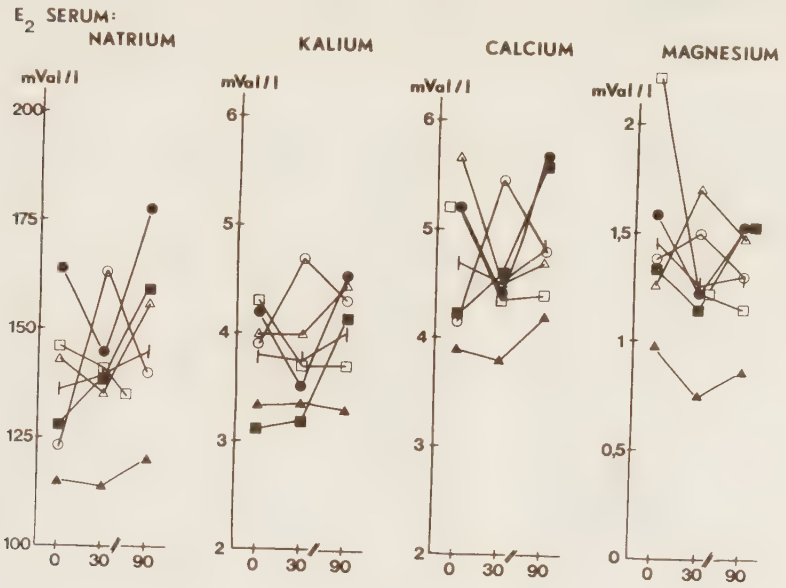

Abb.12 - Serumelektrolyte: Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium vor und nach Infusion von PG E_2 (Einzelwerte)

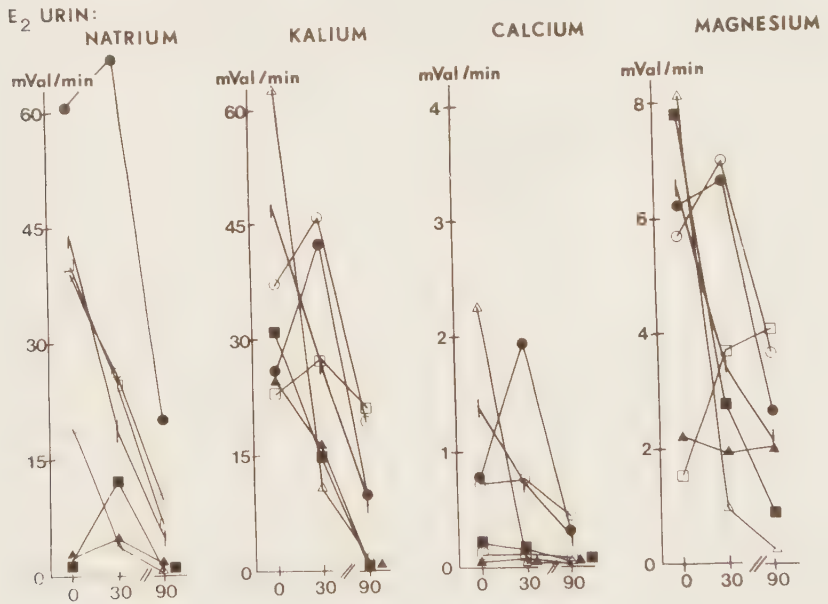

Abb.13 - Urinelektrolyte: Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium vor und nach Infusion von PG E_2 (Einzelwerte)

IV. DISKUSSION

Die Ergebnisse zeigen 3o min. nach Infusion mit PG $F_{2\alpha}$ bei allen sieben Hunden einen statistisch hoch signifikanten Aldosteronanstieg ($p < o,o1$). Die Aldosteronkonzentration im Blut stieg von 241,7 pg/ml auf 599 pg/ml und fiel 9o min. nach PG $F_{2\alpha}$ Infusion auf 342 pg/ml ab.

Diese Ergebnisse unterscheiden sich sehr stark von denen von Kaplan (48), der an einer Rindernebenniere in vitro keine Wirkung von PG $F_{2\alpha}$, $F_{1\alpha}$, und A_1 auf die Aldosteronsynthese nachweisen konnte. Das Fehlen signifikanter Veränderungen in der Arbeit von Kaplan, während wir einen signifikanten Aldosteronanstieg feststellten, mag wohl zum Teil an den unterschiedlichen experimentellen Bedingungen, unserer Auswertung mit Radioimmunoassay, der unterschiedlichen Dosierung der Prostaglandine liegen, zum Teil aber können die Prostaglandine in verschiedenen Tierspecies und Tiergeweben verschiedene Reaktionen hervorrufen. Dies bestätigt auch Ramwell(35) durch seine Versuche an Nebennierenrinden bei Ratten, daß PG $F_{2\alpha}$ eine effektive Veränderung von Aldosteron bewirkt. Ebenso fand Fichman(33) nach Infusion mit subdepressorischen wie auch depressorischen Dosen von PG A_1 am Menschen signifikante Aldosteronanstiege.

Man kann den hohen signifikanten Aldosteronanstieg nach Infusion mit PG $F_{2\alpha}$ wohl auf eine Reninstimulation durch PG $F_{2\alpha}$ zurückführen, die ihrerseits über eine Aktivierung von Angiotensin II. die Steroidgenese stimuliert hat. Das indirekt wirkende Renin- Angiotensin- System spielt bei der Aldosteronregulation eine wesentliche Rolle. Man kann annehmen, daß die Reninproduktion im juxtaglomerulären Apparat der Nieren Natriumänderungen, evtl. auch Volumen- und/oder Druckänderungen unterliegt, wobei Verminderungen dieser Größen als Stimulus von Chemo-, Volumen- oder Barorezeptoren und somit der Aldosteronproduktion gelten und umgekehrt.(s.Abb.14) Die durch Renin aus Angiotensinogen, einem α_2- Globulin der Leber, bewirkte Freisetzung von Angiotensin I. führt im Anschluß an eine enzymatische Umwandlung zur Bildung von Angiotensin II. Letzteres spielt einerseits bei

der Vasokonstriktion eine Rolle, andererseits ist es für eine Aldosteronstimulation in der Nebenniere verantwortlich. Durch die Vasokonstriktion und den hauptsächlichen aldosteronbedingten Angriffspunkt am distalen Tubulus der Nieren kommt es durch Natriumretention mit Anstieg von Blutvolumen und Blutdruck zu einem die Reninausschüttung und damit die Aldosteronproduktion entgegengesetzt beeinflussenden regulatorischen Effekt.

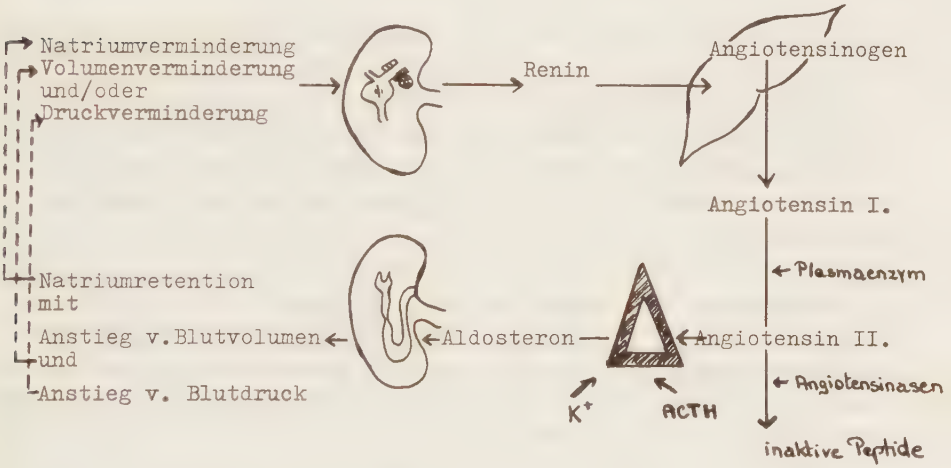

Abb.14 - Regulation der Renin- und Aldosteronsekretion
(aus: Siegenthaler W.C. Werning: Nebennierenrinde. In: Klinische Pathophysiologie, hrsg.von W.Siegenthaler; Thieme,Stuttgart 1972)

Diese Aldosteronregulation bietet aber keine Erklärung bei zwei der sieben Hunde, die einen deutlichen Reninabfall verzeichnen; bei einem dieser VT kann man wohl mit Sicherheit einen ACTH- Effekt anschuldigen: das Cortisol wird von 3o µg/1oo ml auf 112 µg/1oo ml erhöht, das Aldosteron steigt von 28o pg/ml auf 2o8o pg/ml.

Manche Autoren sind der Meinung, daß die Regulation der Aldosteronsekretion von der adrenokortikotropen Steuerung weitgehend unabhängig sei.(7o) Fichman(33) zeigt in seinen Ergebnissen, daß eine Aldosteronsteigerung nach Infusion von PG A_1 unabhängig von ACTH zustande kam. Eine Steigerung der Cortisolproduktion führt er eher auf eine ACTH- Stimulation durch Prostaglandine im Hypothalamus als auf eine direkte Prostaglandin Einwirkung an der Nebennierenrinde zurück. Dafür spricht, daß eine Steigerung des Plasmacortisols nach verlängerter PG A_1 Infusion von Fieber begleitet war und - im Gegensatz zur Aldosteronsteigerung - durch Dexamethason verhindert werden konnte

Dagegen stellt man fest, daß beim Zustand nach Hypophysektomie oder beim Hypopituitarismus oft Störungen im Mineralhaushalt auftreten. (12) Dies spräche demnach für eine Mitbeteiligung des adrenokortikotropen Hormons an der Regulation der Aldosteronproduktion. Kaplan(48) hat an der Rindernebenniere eine Stimulation von ACTH von 23% auf die Aldosteronproduktion und von 62% auf die Cortisolproduktion festgestellt.

Wir haben neben Aldosteron- und Reninmessungen auch Messungen von Plasma Cortisol durchgeführt, um den regulatorischen Effekt der Prostaglandine $F_{2\alpha}$, $F_{1\alpha}$ und E_2 auf die Nebennierenrinde zu klären. In etwa der Hälfte der Fälle ging die Aldosteronsteigerung mit einer Steigerung der Cortisolproduktion einher.

Man könnte auch vermuten, daß das ACTH eine direkte Einwirkung von PG $F_{2\alpha}$ auf das Aldosteron verstärkt. Kaplan(48) hält dem entgegen, daß PG E_1 weder mit submaximaler noch mit maximaler Dosis von ACTH einen zusätzlichen Einfluß auf das Aldosteron bewirken konnte. Deshalb nimmt er an, daß PG E_1 und ACTH sich einen Rezeptorplatz an der Plasmamembran teilen und sich so kompetitiv hemmen. Ein gleicher Hemmechanismus ist zwischen PG $F_{2\alpha}$ und ACTH noch nicht nachgewiesen worden. Weitere Versuche können hierauf erst eine Antwort geben.

In unseren Versuchen konnten wir keine signifikanten Steigerungen in Natriurese und Kaliurese feststellen, auch waren die Serumelektrolyte nur unbedeutend verändert, so daß - entgegen anderen Ergeb-

nissen(33), die Elektrolyte eine Stimulation des Aldosterons wohl kaum bewirkt haben können.

Diese Ergebnisse führen zu der Annahme, daß die signifikante Aldosteronerhöhung 3o min. nach Infusion von PG $F_{2\alpha}$ mit großer Wahrscheinlichkeit z.T. auf eine prostaglandininduzierte Reninstimulation, z.T. auf einen ACTH- Effekt zurückzuführen ist. Eine direkte Prostaglandineinwirkung auf das Aldosteron ist zwar nicht auszuschließen, jedoch ist sie wegen der starken Renin- Angiotensin Stimulation nicht klar zu erkennen.

Diese Annahme wird auch bestätigt durch die Versuche mit PG E_2 an sechs narkotisierten Hunden. Hier zeigen vier von sechs VT einen hohen Aldosteronanstieg bei gleichzeitigem Reninanstieg und signifikantem Blutdruckabfall. Ein VT zeigt einen Aldosteronabfall von 296 pg/ml auf 24o pg/ml. Cortisol und Plasma Renin waren gleichzeitig deutlich erniedrigt. Bei fünf von sechs VT kann man die Aldosteronveränderung sicherlich auf eine prostaglandininduzierte Reninstimulation zurückführen. Bei einem VT dagegen ist die Aldosteronkonzentration nach PG E_2 Infusion unverändert, trotz hoher Reninsteigerung und Natriumexkretion. Man kann vermuten, daß hierbei der sehr hohe Initialwert von 656 pg/ml einen gewissen Schwellenwert schon erreicht hat, worüber hinaus er nicht weiter ansteigen kann. Man findet bei diesem VT gleichzeitig höchste Initialwerte in Cortisol und Plasma Renin. Eine ähnlich unveränderte Aldosteronkonzentration bei zu hohen Ausgangswerten in Aldosteron, Cortisol und Plasma Renin findet man auch bei einem VT nach Infusion mit PG F_2

Die Wirkung von PG $F_{1\alpha}$ auf Aldosteron ist unbedeutend. Drei VT zeigen eine geringe Aldosteronerhöhung, davon nur ein VT bei gleichzeitigem Reninanstieg. Bei drei VT fiel die Aldosteronkonzentration 3o min. nach Infusion mit PG $F_{1\alpha}$ ab. Die Veränderungen in Serum- und Urinelektrolyten waren nicht signifikant. Diese Ergebnisse bestätigen den Versuch von Kaplan(48), der nach Infusion von PG $F_{1\alpha}$ in vitro keine Wirkung von PG $F_{1\alpha}$ auf die Aldosteronproduktion feststellen konnte.

Nach Infusion von PG E_2 konnten wir einen hohen Plasma Reninanstieg bei fünf von sechs narkotisierten Hunden feststellen, und zwar von 46,6 ng/ml/3 Std. auf 126,3 ng/ml/3 Std; der Anstieg war statistisch nicht signifikant. Dagegen fand sich ein statistisch signifikanter Blutdruckabfall($p<0,01$) bei allen sechs Hunden, eine verminderte Natriurese von 44 mval/min auf 18,9o mval/min, eine verminderte Kaliurese um 21 mval/min sowie unbedeutende Veränderungen der Serumelektrolyte.

Diese Ergebnisse weichen ab von denjenigen von Vander(73), der nach Infusion von PG E_1 und E_2 in einer Nierenarterie bei Hunden nur bei 2 von 7 Hunden eine Plasma Renin Aktivitätssteigerung feststellte. Carlson und Mitarb.(18) konnten nach Infusion von PG E_1 bei zwei von vier Normalpersonen einen Plasma Reninanstieg feststellen. Werning et al. dagegen(79) beobachtete an 12 narkotisierten Hunden nach Infusion von PG E_1 in die Aorta oberhalb des Abganges der Nierenarterien einen signifikanten Anstieg der Plasma Reninaktivität, der mit einem ebenfalls signifikanten Anstieg der Natriurese, Kaliurese und Diurese verbunden war, während der arterielle Blutdruck, die Herzfrequenz, der Hämatokrit, die Elektrolyte Natrium, Kalium, Kalzium und Magnesium im Serum sowie die ^{51}Cr- EDTA- und ^{125}J- O-Jodhippursäureclearance keine statistisch signifikanten Veränderungen zeigten.

Werning führt die Reninerhöhung vor allem auf eine Stimulation der prostaglandininduzierten Natriurese zurück; und zwar auf einen direkten Angriff der PG E_1 am proximalen und/oder distalen Tubulus der Niere. Für die Bedeutung der Prostaglandine bei der Natrium Regulation sprechen auch Ergebnisse von Zusman(82), die bei Normalpersonen nach Natriumrestriktion einen starken Anstieg und bei hoher Salzzufuhr einen starken Abfall der Prostaglandinkonzentration im Plasma zeigten.

Diese Auffassung kann durch unsere Ergebnisse weder bestätigt noch widerlegt werden,weil wir nach Gaben anderer Prostaglandine keine gesteigerte Natriurese und keine verstärkte Diurese und nur eine

verminderte Kaliurese vorfinden. Im Gegenteil ist ein Natriumexkretionsabfall von 25 mval/min zu verzeichnen.

Die Wirkung der Volumenrezeptoren ist unwahrscheinlich, zwar können wir ihre Wirkung nicht ganz ausschließen, da wir die Körperflüssigkeiten nicht gemessen haben, dagegen ist ein Blutverlust durch die Operationen und die Blutabnahmen ausgeschlossen, da diese Verluste durch Macrodex ausgeglichen wurden. Nach unserem signifikanten Blutdruckabfall nach Infusionen mit PG E_2($p<o,o1$) läßt sich jedoch eine Wirkung der Barorezeptoren an den afferenten Arteriolen, die die Plasma Reninaktivität stimuliert haben können, nicht ausschließen. Jedoch zeigen nicht die Hunde mit dem stärksten Blutdruckabfall auch den höchsten Reninaktivitätsanstieg. Dies gilt vor allem nicht für ein VT, bei dem nach einem Blutdruckabfall von 91 mm Hg auf 76 mm Hg die Plasma Reninaktivität von 6o ng/ml/3 Std. auf 46 ng/ml/3 Std. abfällt.

Wie aber sind die Ergebnisse der Renin Steigerung bei Infusionen von PG $F_{2\alpha}$ zu erklären? Bei fünf von sieben Hunden ist die Plasma Renin Aktivität um 65 ng/ml/3 Std. gestiegen- nicht gefallen, wie man nach den Vorstellungen des Renin- Angiotensin- Systems wohl erwarten dürfte.(s.Abb.14) Der Blutdruck steigt bei fünf von sieben VT deutlich an und hätte demnach einen Reninkonzentrationsabfall zur Folge. Bei einem VT bleibt der Blutdruck unverändert, die Plasma Reninaktivität jedoch steigt deutlich an. Bei einem VT fällt der Blutdruck von 112 mm Hg auf 98 mm Hg und auch hier fällt das Plasma Renin ab. Damit ist eine Sensibilisierung der Barorezeptoren an den afferenten Arteriolen durch einen Blutdruckabfall mit Sicherheit auszuschließen. Auch die Wirkung von Volumenrezeptoren ist unwahrscheinlich, ebenso kommt eine Stimulation der Reninsekretion durch Chemorezeptoren nicht infrage, da wir weder bei den Serumelektrolyten, noch bei den Konzentrationen der Elektrolyte im Urin signifikante Veränderungen fanden.

Diese Ergebnisse veranlassen zu der Annahme, daß vielleicht eine direkte Stimulation des juxtaglomerulären Apparates durch ein reninfreisetzendes Hormon stattfand. Auch Finkielman und Mitarb. (34) wiesen schon auf die mögliche Existenz eines solchen reninstimulierenden Hormons hin. Ob dieses reninstimulierende Hormon das PG $F_{2\alpha}$ ist, müßte durch weitere Versuche bewiesen werden.

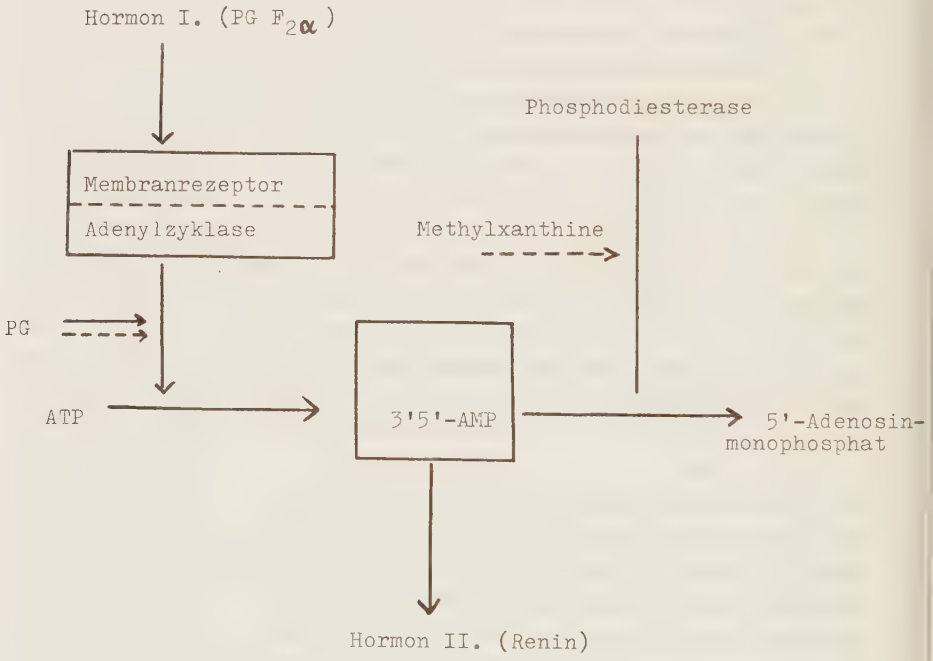

Abb.15 - Schema des Adenylzyklasesystems (nach Morel)

——→ Stimulation - - - -→ Suppression

Ein möglicher Weg, über den diese direkte Stimulation der Reninsekretion vor allem bei PG $F_{2\alpha}$ stattgefunden haben kann, ist der Weg über die Adenylzyklase.(s.Abb.15)

Sowie ACTH, Glucagon, die Katecholamine und andere Hormone, könnte auch PG $F_{2\alpha}$ seine biologische Aktivität auf die Zellmembran ausüben, indem es die Adenylzyklase stimuliert und die Produktion des zyklischen AMP aus Adenosintriphosphat fördert. Das zyklische AMP seinerseits wird dann die Reninproduktion steigern; diese letzte Reaktion ist sowohl in vitro(58) als in vivo(81) nachgewiesen worden.

Es ist bekannt, daß die Prostaglandine in der Lage sind, das zyklische AMP zu erhöhen(14)(65), und man darf wohl annehmen, daß sie über die Vermittlerrolle des Adenylzyklase- zyklisches AMP Systems eine direkte Stimulation der Plasma Renin Aktivität bewirken.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Der Effekt der Prostaglandine $F_{2\alpha}$,$F_{1\alpha}$ und E_2 auf die Plasma Renin Aktivität, das Aldosteron, Cortisol, Serum- und Urinelektrolyte Natrium, Kalium, Kalzium und Magnesium wurde an 19 narkotisierten Hunden nachgewiesen. Die Prostaglandine wurden in die Aorta oberhalb des Abganges der Nierenarterien 3o min. lang infundiert, in einer Dosis von 4 µg/kg/min.für PG $F_{2\alpha}$ und $F_{1\alpha}$, und von 1 µg/kg/min. für PG E_2. Plasma Renin und Aldosteron wurden mittels Radioimmunoassay gemessen, Cortisol wurde mit einer Eiweißbindungsmethode bestimmt.

Die Wirkung von PG $F_{1\alpha}$ sowohl auf das Aldosteron wie auf das Plasma Renin war unbedeutend.

PG E_2 bewirkte bei vier von sechs VT einen hohen Aldosteronanstieg, bei fünf von sechs VT einen Plasma Reninanstieg um fast das Dreifache von 46,6 ng/ml/3 Std. auf 126,3 ng/ml/3 Std. bei gleichzeitigem statistisch signifikantem Blutdruckabfall.($p<o,o1$) Man kann den hohen Aldosteronanstieg wohl auf eine Reninstimulation über die Aktivierung von Angiotensin II. zurückführen, das seinerseits durch den signifikanten Blutdruckabfall auf Grund der prostaglandininduzierten Vasodilatation erhöht worden war.

Nach Infusion mit PG $F_{2\alpha}$ zeigten die Ergebnisse einen statistisch hoch signifikanten Aldosteronanstieg($p<o,o1$) von 241,7 pg/ml auf 599 pg/ml. Es waren keine signifikanten Steigerungen in Natriurese und Kaliurese festzustellen, auch die Serumelektrolyte waren nur unbedeutend verändert. Es ist anzunehmen, daß die signifikante Aldosteronerhöhung nach PG $F_{2\alpha}$ z.T. auf eine prostaglandininduzierte Reninstimulation und evtl. auf einen ACTH- Effekt zurückzuführen ist. Eine direkte Prostaglandineinwirkung auf das Aldosteron ist zwar nicht auszuschließen, jedoch ist sie wegen der starken Renin-Angiotensin Stimulation nicht klar zu erkennen.

Die Plasma Reninaktivität ist bei fünf von sieben VT trotz deutlichem Blutdruckanstieg um 65 ng/ml/3 Std. angestiegen. Wir vermuten eine direkte Stimulation des juxtaglomerulären Apparates durch ein reninfreisetzendes Hormon, das vielleicht PG $F_{2\alpha}$ selbst ist oder durch PG $F_{2\alpha}$ über die Vermittlerrolle der Adenylzyklase stimuliert wird.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. BECK N.P., KANEKO T., ZOR U., FIELD J.P., DAVIS B.B. - Effects of vasopressin and prostaglandin E_1 on the adenylcyclase-cyclic 3'5'- adenosine monophosphate system of the renal medulla of the rat. - J.clin.Invest. 5o, 2461- 2465, 1971

2. BENNETT A., FLESHER B. - Prostaglandins and the gastro- intestinal tract. - Gastroenterology 59, 79o- 8oo, 197o

3. BERGSTRÖM S., RYHAGE R., SAMUELSSON B., SJÖVALL J. - Structure of prostaglandin E_1, $F_{1\alpha}$ and $F_{2\alpha}$. - Acta chem.scand. 16 5o1, 1962

4. BERGSTRÖM S., CARLSON L.A., WEEKS J.R. - The prostaglandins: a family of biologically active lipids. Pharmacol.Rev. 2o, 1- 48, 1968

5. BERGSTRÖM S., CARLSON L.A., EKELUND L.G., ORÖ L. - Cardiovascular and metabolic response to infusions of prostaglandin E_1 and to simultaneous infusions of noradrenaline and prostaglandin E_1 in man. - Acta physiol.scand. 64, 332- 339, 1965

6. BERGSTRÖM S., CARLSON L.A., EKELUND L.G., ORÖ L. - Effect of prostaglandin E_1 on the blood pressure, heart rate and concentration of free fatty acids of plasma in man. - Proc.Soc. exp.Biol.(N.Y.) 118, 11o- 112, 1965

7. BERGSTRÖM S., - Prostaglandins: Members of a new hormonal system. - Science 157, 382, 1967

8. BERGSTRÖM S., DANIELSSON H., SAMUELSSON B., - The enzymatic formation of prostaglandin E_2 from arachidonic acid. - Biochem.Biophys.Acta 9o, 2o7, 1964

9. BERGSTRÖM S., CARLSON L.A. - Inhibitory action of prostaglandin E_1 on the mobilization of free fatty acids and glycerol

from human adipose tissue in vitro. - Acta physiol.scand. 63, 195- 196, 1965

1o. BERGSTRÖM S., - The prostaglandins - Recent Progr.Hormone Res. 22, 153, 1966

11. BERL T., SCHRIER R.W., HARBOTTLE J.A. - Mechanism of effect of prostaglandin E_1 on the renal water excretion. - J.clin.Invest. 52, 463, 1973

12. BIGLIERI E.G. - Hypermineralocorticoid- induced hypertension. - Med.Times 97, 188, 1969

13. BUTCHER R., BAIRD C.E., SUTHERLAND E.W. - Effects of prostaglandins on cyclic AMP levels in fat and other tissues. - Pages 93- 97 in: Worcester Symposium on prostaglandins, New-York, Wiley 1968

14. BUTCHER R.W., PIKE J.E., SUTHERLAND E.W. - The effect of prostaglandin E_1 on adenosine 3'5'- monophosphate levels in adipose tissue. - In:Prostaglandins, hrsg. von S.Bergström, B. Samuelsson; Almqvist and Wiksell, Stockholm 1967

15. BYGDEMAN M., KNOWN C.U., WIGRIST N. - The effects of Prostaglandin E_1 on human pregnant myometrium in vivo. Pages 93- 96 in: Bergström S., Samuelsson B. - Prostaglandins(2nd. Nobel Symposium Stockholm June 1966) Stockholm, Almqvist and Wiksell, New-York, Interscience 1967

16. CABUT M.S., L.VINCENZI - Preliminary investigations on the mast cell degranulation and histamine and heparin release induced by prostaglandin E_1 - In:Prostaglandins, hrsg. von S. Bergström, B. Samuelsson, Almqvist and Wiksell, Stockholm 1967

17. CARLSON L.A., EKELUND L.G., ORÖ L. - Circulatory and respiratory effects of different dosis of prostaglandin E_1 in man. Acta physiol. scand. 75,161- 169, 1969

18. CARLSON L.A. - Metabolic and cardiovascular effects in vivo of prostaglandins. In: Prostaglandins, hrsg. von S. Bergström, B. Samuelsson, Almqvist and Wiksell, Stockholm S.123, 1967

19. CARR A.A. - Hemodynamic and renal effects of a prostaglandin A_1 in subjects with essential hypertension. - Amer.J.med.Sci. 21, 259, 197o

2o. CLASSEN M., KOCH H., DEYHLE P., WEIDENHILLER S., DEMLING L. - Wirkungen von Prostaglandin E_1 auf die basale Magensekretion des Menschen. - Klin.Wschr. 48, 876, 197o

21. CUTHBERT M.F. - Bronchodilatator activity of aerosols of prostaglandins E_1 and E_2 in asthmatic subjects. - Proc.roy.Soc. Med., 64, 15-16, 1971

22. DUCHARME D.W., WEEKS J.R. - Cardiovascular pharmacology of prostaglandin $F_{2\alpha}$, a unique pressor agent. Pages 173- 182 in: Bergström S., Samuelsson B. - Prostaglandins(2nd Nobel Symposium, Stockholm, June 1966) Stockholm, Almqvist and Wiksell, New York, Interscience 1967

23. DUDA P., HORTON E.W., MC.PHERSON A. - The effects of prostaglandins E_1, $F_{1\alpha}$ and $F_{2\alpha}$ on monosynaptic reflexes. - J.Physiol. (London) 196, 151- 162, 1968

24. VAN DORP D.A., BEERTHUIS R.K., NUGTEREN D.H., VONKEMAN H. - The Biosynthesis of prostaglandins. - Biochem.Biophys.Acta 9o, 2o4, 1964

25. ELIASSON R., RISLEY P.L. - Potentiated response of isolated seminal vesicles to catecholamines and acetylcholine in the presence of prostaglandins. In: Prostaglandins hrsg. von S. Bergström, B.Samuelsson, Almqvist and Wiksell, Stockholm 1967

26. EMBRY M.P. - Induction of labour with prostaglandin E_1 and E_2 Brit.med.J. II. 258, 197o

27. EMBRY M.P. - Induction of abortion by prostaglandin E_1 and E_2 Brit.med.J.II. 258, 1970

28. EMERSON T.S., JELKS G.W., DAUGHERTY R.M., HODGMAN R.E. - Effects of prostaglandins E_1 and $F_{2\alpha}$ on venous return and other parameter in the dog. - Amer.J.Physiol. 220, 243- 249, 1971

29. VON EULER U.S. - Zur Kenntnis der pharmakologischen Wirkungen von Nativsekreten und Extrakten männlicher accessorischer Geschlechtsdrüsen. - Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharmak. 175, 78- 84, 1934

30. VON EULER U.S. - Über die spezifische blutdrucksenkende Substanz des menschlichen Prostata- und Samenblasensekretes. -Klin.Wschr. 14, 1182- 1183, 1935

31. FAIN J.N. - Adrenergic blockade of hormone induced lipolysis in isolated fat cells. - Ann.N.Y.Acad.Sci. 139, 879- 890, 1967

32. FAIN J.N. - Anti- lipolytic effect of prostaglandin on free fat cells. Pages 67- 77 in: Worcester Symposium on prostaglandins, New-York, Wiley 1968

33. FICHMAN P., MARSHAL u. Mitarb. - The effect of Prostaglandin A_1 on Adrenal Function in Man. - Circ.Res.Suppl.I. 19- 35, 1972

34. FINKIELMAN S., WORCEL M., MASSANI Z.M., NAHMOD V.E., PALADINI A.C., AGREST A. - Angiotensin blood levels in hypovolemic shock during osmotic diuresis. - Amer.J.Physiol. 215,308, 1968

35. FLACK J.D., JESSUP R., RAMWELL P.W. - Prostaglandin Stimulation of rat corticosteroidogenesis. - Science(WASH.D.C.) 163, 691 1969

36. GOLDBLATT M.W. - A depressor substance in seminal fluid. - J. Soc.Chem.Ind.(Lond.) 52, 1056- 1057, 1933

37. GOLDBLATT M.W. - Properties of human seminal plasma - J.Physiol. (Lond.) 84, 208- 218, 1935

38. HABER E., KOERNER T., PAGE L.B., KLIMAN B., PURNODE A. - Application of a radioimmunoassay for angiotensin I. to the physiologic measurements of plasma renin activity in normal human subjects. - J.clin.Endocr.Metab. 29, 1349, 1969

39. HALL W.J. - Prostaglandin in human menstrual fluid and endometrial curettings. Pages 65- 74 in: Pickles V.R., Fitz Patrick R.J. - Memoirs of the Society for Endocrinology, London and New York, Cambridge University Press 1966

4o. HAMBERG M., SAMUELSSON B., - On the mechanism of the biosynthesis of prostaglandin E_1 and $F_{1\alpha}$. J.Biol.Chem. 242, 5336, 1967

41. HEDQVIST P. - Modulating effect of prostaglandin E_2 on noradrenaline release from the isolated cat spleen. - Acta physiol. scand. 75 (1969) 511

42. HINMAN J.W. - Prostaglandins - Ann.Rev.Biochem. 41, 161, 1972

43. HORNYCH A., SAFAR M., PAPANICOLAOU N., MEYER P., MILLIEZ P. - Renal and cardiovascular effect of prostaglandin A_2 in hypertensive patients. - Europ.J.clin.Invest. 3, 391, 1973

44. HORTON E.W. - Hypothesis on physiological roles of prostaglandins. - Physiol.Rev. 49, 122- 161, 1969

45. HORTON E.W. - Actions of prostaglandins E_1, E_2 and E_3 on the central nervous system. - Brit.J.Pharmacol. 22, 189- 192, 1964

46. HORTON E.W., MAIN I.H., THOMPSON C.I., WRIGHT P.M. - Effect of orally administrated prostaglandin E_1 on gastric secretion and gastrointestinal motility in man. - Gut. 9, 655- 658, 1968

47. JACOBSON E.D. - Comparison of prostaglandin E_1 and norepinephrine on the gastric mucosal circulation. - Proc.Soc.exp.Biol.(N.Y.) 133, 516, 197o

48. KAPLAN N.M., SARUTA T. - Adrenocortical Steroidgenesis: The effects of prostaglandins. - J.clin.Invest. 51, 2246- 2251, 1972

49. KARIM S.M.M., DEVLIN J. - Prostaglandin content of amniotic fluid during pregnancy and labour. - J.obstet.Gynaec.Brit.Cwlth. 74, 23o- 234, 1967

5o. KARIM S.M.M. - The role of prostaglandins in human parturition Proc.roy.Soc.Med. 64, 1o- 11, 1971

51. KLOEZE J. - Influence of prostaglandins on platelet adhesiveness and platelet aggregation. In: Prostaglandins, hrsg. von Bergström S., Samuelsson B., Almqvist and Wiksell, Stockholm 1967

52. KURZROK R., LIEB C.C. - Biochemical studies on human semen. II.: The action of semen on the human uterus. - Proc.soc.exp. Biol.(N.Y.) 28, 268- 272, 193o

53. LEACH B.E., ARMSTRONG JR.R.B., GERMAIN G.S., MUIRHED E.E. - Antihypertensive action of renomedullary prostaglandins(PG E_2 and PG A_2) in the spontaneously hypertensive rat(SH- rat) : Evidence for an indirect blood- pressure- lowering effect. J.Lab.clin.med. 78, 8o3, 1971

54. LEE J.B., MC GIFF J.C., KANNEGIESSER H., AYKENT Y.Y., MUDD J.G., FRAWLEY T.F. - Prostaglandin A_1, antihypertensive and renal effects. - Amer.J.med.Sci. 263,5 , 334- 347, 1972

55. MANN C.K., YOE Y.M. - Spectrophotometric determination of magnesium with sodium-1-azo-2-hydroxy-3-(2,4-dimethyl-carbox anilido)-napnthalen-1-(2-hydroxybenzene-5-sulfonate). Anal.Chem. 28, 2o2-2o5, 1956

56. MATUCHANSKY CL., BERNIER J.J. - Effect of prostaglandin E_1 on net and unidirectional movements of water and electrolytes across the jejunal mucosa in man. - Gut. 12, 854- 855, 1971

57. MEYER PH. - Les prostaglandines - Rev.Prat.(Paris) 21, 5- 13, 1971

58. MICHELAKIS A.M., CAUDLE J., LIDDLE G.W. - In vitro stimulation of renin production by epinephrine, norepinephrine and cyclic AMP. - Proc.Soc.exp.Biol.(N.Y.) 13o, 748, 1969

59. MISIEWICZ J.J., WALLER S.L., KILEY N. - Effect of oral prostaglandin E_1 on intestinal transit in man. Lancet, 1, 648- 651, 1969

6o. MURPHY B.E.P., ENGELBERG W., PATTEE C.J. - Simple Method for the determination of plasma corticoids. - J.clin. Endocr.Metab. 23, 293, 1963

61. NAKANO J. - Effects of prostaglandins E_1, A_1 and $F_{2\alpha}$ on the coronary and peripheral circulation. - Proc.Soc.exp.Biol.Med. 127, 116o, 1968

62. NUGTEREN D.H., VAN DORP D.A., BERGSTRÖM S., HAMBERG M., SAMUELSSON B. - Absolute configuration of the prostaglandins. - Nature(Lond.) 212, 38- 39, 1966

63. ORLOFF J., GRANTHAM J. - The effect of prostaglandin E_1 on the permeability response of rabbit collecting tubules to vasopressin. Pages 143- 146 in: Bergström S., Samuelsson B. - Prostaglandins(2nd. Nobel Symposium Stockholm, june 1966) Stockholm, Almqvist and Wiksell; New York, Interscience 1967

64. PENG T.C., SIX K.M., MUNSON P.L. - Effects of prostaglandin E_1 on the hypothalamo- hypophyseal- adrenocortical axis in rats. Endocrinology 86, 2o2, 197o

65. PERRIER C.V., LASTER L. - Adenylcyclase activity of guinea pig gastric mucosa- stimulation by histamine and prostaglandins (abstract) - J.clin.Invest. 49, 73a, 197o

66. PHILLIS J.W., TEBECIS A.K. - Prostaglandins and toad spinal cord responses. - Nature(Lond.) 217, 1o76- 1o77, 1968

67. PICKLES V.R. - The menstrual stimulant in puberty - J.Physiol. (Lond.) 183, 69- 7o, 1966

68. PICKLES V.R. - Active lipids in menstrual fluid - Biochem. Pharmacol. 12, 429- 43o, 1963

69. SAMUELSSON B. - On the incorporation of oxygen in the conversion of 8,11,14- eicosatrienoic acid to prostaglandin E_1. - J.Amer.Chem.Soc. 87, 3o11, 1965

7o. SIEGENTHALER W., M.SCHÖNBECK, WERNING C. - Nebenniere , aus: Klinische Pathophysiologie v.W.Siegenthaler, Thieme Verlag Stuttgart 197o

71. SPEROFF L., RAMWELL P.W. - Prostaglandin stimulation of in vitro progesterone synthesis - J.clin.Endocr. 3o, 345, 197o

72. THOMPSON J.H., ANGULO M. - Prostaglandin- induced serotonin release. - Experientia(Basel) 25, 721, 1969

73. VANDER A.J. - Direct effects of prostaglandin on renal function and renin release in anesthezied dog. - Amer.J.Physiol. 214, 218, 1968

74. VAUGHAN M. - An effect of prostaglandin E_1 on glucose metabolism in rat adipose tissue. In: Prostaglandins, hrsg. von S. Bergström, B. Samuelsson ; Almqvist and Wiksell, Stockholm 1967

75. VETTER H. und VETTER W. - High Titre Antiserum specific to Aldosterone. - J.Steroid.Biochem.(73) in press.

76. VETTER W., VETTER H., SIEGENTHALER W. - Radioimmunoassay for Aldosterone without chromatography. - Acta Endocr. 74, 558-567, 1973

77. VETTER H., VETTER W., W.SIEGENTHALER - Production of an Antiserum Specific to Aldosterone and Application in Radioimmunoassay.I.A.E.A. - S.M. 177/53 Istanbul/ Turkey 1o- 14, Sept.1973

78. WEEKS J.R. - Prostaglandins - Amer.Rev.Pharmacol. 12, 317, 1972

79. WERNING C., VETTER W., WEIDMANN P., SCHWEIKERT H.U., STIEL D., SIEGENTHALER W. - Effect of Prostaglandin E_1 on renin in the

dog. - Amer.J.Physiol. 22o, 852- 856, 1971

8o. WERNING C. - Das Renin- Angiotensin- Aldosteron System - Thieme Verlag 1972

81. WINER N., BURCH B.H., CHOKSHI D.S., FREEDMAN A.D. - Cyclic AMP Stimulation of renin secretion. - Proc. 51 st. Meeting.Endocr. Soc. 4o, 1oo, 1969

82. ZUSMAN R.M., SPECTOR D., CAADWELL B.V., SPEROFF L., SCHNEIDER G. MULROV P.J. - The Effect of chronic sodium loading and sodium restriction on plasma prostaglandin A, E and F concentrations in normal human. - J.Clin.Invest. 52, 1o93, 1973

Lebenslauf

Als zweite Tochter von Paul Durbach, Malermeister, und seiner Ehefrau Anne,geb. Cigrang, wurde ich am 23. August 1950 in Luxemburg geboren.
1956 wurde ich in Luxemburg eingeschult und besuchte seit 1962 das altsprachliche Lyzeum "Pensionnat Notre- Dame". Dort legte ich 1969 die Reifeprüfung (Examen de fin d'études secondaires) ab. Im Oktober 1969 begann ich mit dem Medizinstudium an der Rheinischen Friedrich- Wilhelms Universität zu Bonn; ich bestand im September 1970 das Vorphysikum, im März 1972 das Physikum und schloß mein Studium ab mit der ärztlichen Prüfung im Juni 1975.
Die jetzige Arbeit geschah unter Leitung von Herrn Prof. Dr.med. C.Werning,Oberarzt der Medizinischen Poliklinik der Universität Bonn, dem ich auch für die Überlassung des Themas danken möchte. Vor allem aber bedanke ich mich bei Herrn Dr.med. H.Vetter, der mir jederzeit mit wertvollen Ratschlägen zur Seite stand. Einen herzlichen Dank auch Herrn Dr.med. Fischer, Frau Weiand und Frau Appenheimer für ihre Hilfe.